

зывание ГАМК плазматическими мембранами надпочечников (см. табл. 2). В то же время введение баклофена перед стрессированием крысам, которым многократно вводили гидрокортизон, несколько снижало уровень рецепции ГАМК в надпочечниках ($0,1 > p > 0,05$). По-видимому, действие препаратов на интенсивность секреции кортикостероидов в условиях стресса у интактных животных и у крыс в условиях гормонального торможения ГНС связано в большей мере с их влиянием на уровне центральных звеньев регуляции. В этом плане следует отметить, что ГАМК принимает участие в контроле синтеза и высвобождения как КРФ, так и вазопрессина [17], причем для изменения секреции последнего существенным является активность не только ГАМК_A-рецепторов [12], но и ГАМК_B-рецепторов мозга [20].

Заключение

Следовательно, полученные данные могут свидетельствовать о существовании функциональной связи между состоянием ГАМК-рецепторов надпочечников и изменениями как интенсивности процессов стероидогенеза, так и механизмов регуляции последнего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Т. И. Морфофункциональные изменения в коре надпочечных желез при стрессе в условиях гипопитуитаризма и предварительного введения АКТГ: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Киев, 1983.
2. Виру А. А. // Бюл. exper. биол. — 1976. — Т. 82, № 7. — С. 774—776.
3. Кононенко В. Я., Шилин В. В., Мишунина Т. М. и др. // Доповід НАН України. — 1999. — № 9. — С. 160—164.
4. Мишунина Т. М., Кононенко В. Я., Микоша О. С., Тронько М. Д. // Физиол. журн. — 1994. — Т. 39, № 3—4. — С. 8—13.
5. Мишунина Т. М., Кононенко В. Я., Рибак С. И. // Эндокринология. — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 16—21.

6. Пиенникова М. Г., Голубева Л. Ю., Кузнецова Б. А. и др. // Бюл. exper. биол. — 1996. — Т. 122, № 8. — С. 156—159.
7. Синдром Иценко—Кушинга / Под ред. В. Г. Баранова, А. И. Нечая. — Л., 1988.
8. Султанов Ф. Ф., Стефановская Н. В. // Пат. физиол. — 1974. — № 3. — С. 72—74.
9. Филаретов А. А., Богданов А. Т., Ярушкис Н. И. // Физиол. журн. — 1995. — Т. 81, № 2. — С. 40—46, 57.
10. Филаретов А. А., Подвижина Т. Т., Балашов Ю. Г., Филаретов А. А. // Физиол. журн. СССР. — 1989. — Т. 75, № 7. — С. 980—985.
11. Busik J., Nakamura M., Abe Y. et al. // Brain Res. — 1996. — Vol. 739, N 1—2. — P. 97—103.
12. Fenellon V., Herbison A. // Mol. Brain Res. — 1995. — Vol. 34, N 1. — P. 45—56.
13. Fujimoto M., Kataoka Y., Guidotti A., Hanbauer I. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1987. — Vol. 243, N 1. — P. 195—199.
14. Gebauer H., Pabst M. // Cell Tiss. Res. — 1981. — Vol. 220, N 4. — P. 873—879.
15. Gilon P., Bertrand G., Loubatieres-Mariani M. et al. // Endocrinology. — 1991. — Vol. 129, N 5. — P. 2521—2529.
16. Harbuz M., Lighfman S. // J. Endocrinol. — 1992. — Vol. 134, N 3. — P. 327—339.
17. Hillhouse E., Milton N. // Ibid. — 1989. — Vol. 12, N 3. — P. 719—723.
18. Kaplan L., Lopez Costa J. J., Carbone S. E. et al. // Placenta. — 1989. — Vol. 10, N 5. — P. 502—503.
19. Kataoka Y., Gutman Y., Guidotti A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1984. — Vol. 81, N 10. — P. 3218—3222.
20. Kambian S., Zidichouski J., Rittman Q. // J. Neurophysiol. — 1996. — Vol. 76, N 2. — P. 1166—1179.
21. Matheson K. // Brain Res. Bull. — 1980. — Vol. 5. — Suppl. 2. — P. 447—452.
22. Oset-Gasque M., Castro E., Gonzalez M. // J. Neurosci. Res. — 1990. — Vol. 26, N 2. — P. 181—187.
23. Racagni G., Apud J., Cocchi D. et al. // Life Sci. — 1982. — Vol. 31, N 9. — P. 823—838.
24. Romero L., Sapolsky R. // J. Neuroendocrinol. — 1996. — Vol. 8, N 4. — P. 243—258.
25. Tilders F., Goey F., De Berkenbosch D., Dijkstra H. // Neuroendocrinol. Lett. — 1988. — Vol. 10, N 4. — P. 223.
26. Whitehouse B. // J. Endocrinol. — 1992. — Vol. 134, N 1. — P. 1—3.
27. Wojcik C., Landgraf R., Engelmann M. // Proceedings of the 24-th Gottingen Neurobiological Conference. — Gottingen, 1996. — Vol. 2. — P. 677.

Поступила 28.07.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 615.272.03.616.379-008.64].015.44.076.9

А. В. Траилин, Ю. М. Колесник, М. А. Орловский

СОСТОЯНИЕ NPY-СИНТЕЗИРУЮЩИХ КЛЕТОК ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА У НОРМАЛЬНЫХ И ДИАБЕТИЧЕСКИХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ СИНТЕТИЧЕСКОГО НЕЙРОПЕПТИДА Y

Кафедра патофизиологии (зав. — проф. Ю. М. Колесник) Запорожского государственного медицинского университета

Целью исследования явились идентификация и изучение состояния NPY-синтезирующих клеток островков Лангерганса у крыс линии Вистар в норме, при стрептозотоциновом сахарном диабете различного срока, а также при хроническом введении синтетического NPY животным с диабетом. NPY- и инсулинсинтезирующие клетки в островках идентифицировали методом непрямой иммунофлюоресценции наборами фирмы "Peninsula Laboratories Inc." (США) и анализировали их состояние с помощью компьютерной системы анализа изображения VIDAS-386 ("Kontron Elektronik", Германия).

NPY-иммунореактивные клетки выявлялись в островках у нормальных животных и имели разнообразную форму и размеры. Развитие сахарного диабета к концу 3-й недели приводило к увеличению их количества по сравнению с контролем более чем в 2 раза, что указывало на активацию син-

The purpose of this study was identification and evaluation of NPY-synthesizing cells of Langerhans' islets in Wistar rats in health, streptozotocin diabetes of different duration, and during chronic treatment of diabetic animals by synthetic NPY.

NPY- and insulin-producing cells in the islets were identified by indirect immunofluorescence using Peninsula Laboratories Inc. kits (USA) and their status was analyzed by VIDAS-386 image processing (Kontron Elektronik, Germany).

NPY-immunoreactive cells of different shape and size were detected in the islets of normal animals. Three-week development of diabetes led to more than twofold increase in their count in comparison with the control, indicating activation of

теза пептида, в то время как к 35-му дню заболевания оно возвращалось к норме. Введение животным синтетического пептида с 26-го по 35-й день развития диабета в значительной степени восстанавливало количество и функцию β -клеток и в то же время предотвращало торможение синтеза NPY в островках, стимулировало его секрецию.

the peptide synthesis, which normalized by day 35 of disease. Injection of synthetic peptide from day 26 to day 35 of diabetes largely restored the count and function of β -cells, prevented the inhibition of NPY synthesis in the islets, and stimulated its secretion.

Известно, что нейропептид Y (NPY), широко представленный в ядрах гипоталамуса [9], играет важную роль в центральной регуляции метаболических процессов в норме и при патологии, в частности при сахарном диабете [13]. Наши предыдущие исследования показали важную роль NPY в регуляции функции β -клеток в норме и при экспериментальном диабете, что проявлялось торможением деструкции β -клеток, стимуляцией синтеза и секреции инсулина [4]. В последние годы была установлена способность эндокринных клеток островков Лангерганса эмбрионов [20, 24] и половозрелых особей синтезировать NPY [8, 18, 21, 22]. В связи с этим было выдвинуто предположение о его важной роли в паракринной регуляции синтеза и секреции инсулина [8, 21, 30], которое получило дальнейшее подтверждение при идентификации Y1-рецепторов NPY на мембране β -клеток [19]. Вместе с тем до сих пор состояние NPY-синтезирующих клеток островков Лангерганса у животных с диабетом практически не изучалось, а вопрос о возможности синтеза самого пептида в островках половозрелых здоровых особей является предметом исследования [18, 23]. В связи с этим целью нашей работы являлось изучение состояния NPY-синтезирующих клеток в островках Лангерганса у нормальных и диабетических крыс и при хроническом введении синтетического NPY животным с диабетом.

Материалы и методы

Исследование проведено на 70 крысах линии Вистар в возрасте 4–6 мес массой 250–270 г. Экспериментальные животные были разделены на 4 группы: 1-я — контрольные крысы; 2-я — крысы с диабетом длительностью 3–5 нед; 3-я и 4-я — крысы с диабетом длительностью 5 нед, которым с 26-го дня вводили NPY интраперитонеально или интрацеребровентрикулярно. Использовали стрептозотоциновую модель сахарного диабета [4, 28]. Синтетический NPY ("Peninsula Laboratories Inc.", США) вводили с 26-го по 35-й день течения диабета: интрацеребровентрикулярно в дозе 10 нг и интраперитонеально в дозе 2,5 мкг по ранее описанной методике [4]. На протяжении всего эксперимента у животных систематически контролировали уровень гликемии. Через 24 ч после последнего введения пептида на фоне 16-часового голодания животных декапитировали, извлекали поджелудочную железу и подвергали ее гистологической обработке. Идентификацию инсулин- и NPY-иммунореактивных клеток в срезах поджелудочной железы толщиной 5 мкм проводили методом непрямого иммунофлюоресценции с использованием наборов фирмы "Peninsula Laboratories Inc." (США). Для оценки состояния клеток использовали компьютерную систему цифрового анализа изображения VIDAS-386 [4]. На срезах, обработанных антисывороткой к NPY, в автоматическом режиме

по специальной программе VIDAS-2.5 ("Kontron Elektronik", Германия) определяли количество пептидсинтезирующих клеток в плоскости среза, при дальнейшем изложении именуемое как количество клеток в островке, их площадь (в $\mu\text{м}^2$), а также площадь (в $\mu\text{м}^2$), концентрацию и содержание в клетках иммунореактивного материала (в условных микроединицах — мкЕ). Эти же параметры определяли при изучении срезов, обработанных антисывороткой к инсулину. Определение концентрации инсулина в крови проводили по общепринятым ранее описанным методикам [4]. Результаты исследования обрабатывали статистически при помощи программы Excel-7 с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

У нормальных животных в островках в среднем идентифицировалось 7 NPY-иммунореактивных клеток, которые имели разнообразную форму и размеры (рис. 1). В большинстве островков клетки локализованы в периферической зоне по всему периметру. Наиболее часто встречались округлые, полигональные, а также нейроноподобные клетки. По-видимому, последние представляют собой истинные нейроны (рис. 2), наличие которых в островках Лангерганса является установленным фактом [2], а последние работы [27] о выявлении в них NPY подтверждают наше предположение. Таким образом, наши данные подтверждают мнение [8, 18] о том, что синтез NPY в островках возможен не только у эмбрионов [20, 24], но и у интактных по-

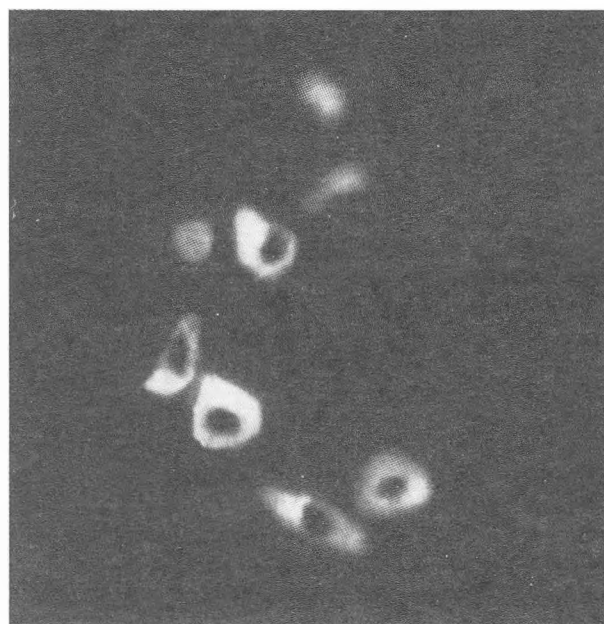


Рис. 1. NPY-иммунореактивные клетки в островках Лангерганса у нормальных животных. Ув. 400. Здесь и на рис. 2–4: реакция непрямого иммунофлюоресценции.

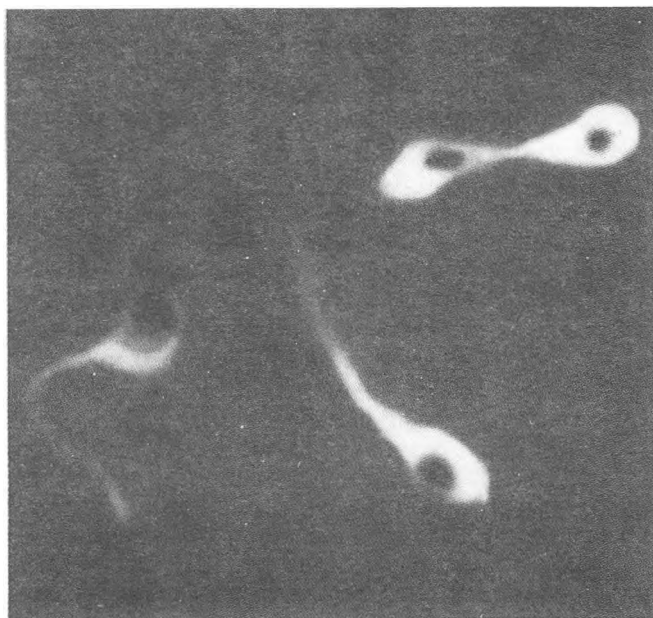


Рис. 2. Нейроподобные NPY-иммунореактивные клетки в островках Лангерганса у нормальных животных. Ув. 400.

ловозрелых грызунов. Предполагается, что источником синтеза NPY в островках могут также быть β -, α -, Δ - и панкреатические полипептидсинтезирующие клетки [18, 22, 31].

С помощью алгоритма классификации Bayes classifier из программного пакета VIDAS-2.5 ("Kontron Elektronik", Германия) нами было установлено, что NPY-иммунореактивные клетки островков представляли собой 2 отдельных класса, достоверно различающихся по всем регистрируемым параметрам. Клетки 1-го класса отличались более низкой концентрацией и содержанием иммунореактивного материала, а также относительно большей площадью клеток и площадью в них иммунореактивного материала. Соотношение клеток 1-го и 2-го класса составляло 43 и 57% соответственно. Выявленные нами различия параметров NPY-иммунореактивных клеток с учетом данных литерату-

ры [11], по-видимому, отражают различные фазы секреторного цикла эндокринных клеток: постсекреторную для клеток 1-го класса и фазу активного синтеза и накопления пептида для 2-го класса.

Развитие сахарного диабета к концу 3-й недели приводило к уменьшению количества β -клеток в островках более чем в 2 раза. При этом отмечали увеличение площади клеток и площади в них иммунореактивного материала. Концентрация инсулина в клетках уменьшалась, а его содержание достоверно увеличивалось по отношению к контролю (см. таблицу). Эти изменения сопровождались увеличением уровня гликемии до $8,69 \pm 0,44$ ммоль/л (в контроле $3,71 \pm 0,15$ ммоль/л) и свидетельствовали о деструкции β -клеток и компенсаторном усилении синтеза и секреции инсулина сохранившимися клетками.

В этот же период среднее количество идентифицированных NPY-иммунореактивных клеток в островках увеличивалось по сравнению с контролем более чем в 2 раза (см. таблицу), встречались даже отдельные островки, содержащие более 30 иммунореактивных клеток (рис. 3). Отмечалось достоверное увеличение площади клеток, площади иммунореактивного материала, концентрации и содержания в них пептида. При этом значительно (до 13%) уменьшалась доля клеток 1-го класса, а доля клеток 2-го класса, напротив, существенно возрастала. Выявленные изменения свидетельствовали об активации синтеза пептида, что, возможно, было связано с ослаблением тормозного влияния инсулина на NPY-синтезирующие клетки островков [22].

Кроме того, увеличение количества идентифицированных NPY-иммунореактивных клеток могло быть связано с тем, что в процесс его синтеза дополнительно вовлекалось большое количество Δ - и α -клеток [21, 31], которые не подвергаются деструкции и обладают способностью синтезировать данный пептид. Необходимо также учитывать возможность пролиферации и дифференцировки эпителия выводных протоков поджелудочной железы, что, по данным [25], может быть дополнительным источником α -клеток у диабетических животных. Кроме того, в наших предыдущих исследованиях

Состояние β - и NPY-иммунореактивных (NPY-ИР) клеток островков Лангерганса у крыс в норме и при экспериментальных воздействиях ($M \pm m$)

Группа животных	Число клеток		Площадь иммунореактивного материала в клетках, мкм ²		Площадь клеток, мкм ²		Концентрация иммунореактивного материала в клетках, мкЕ		Содержание иммунореактивного материала в клетках, мкЕ	
	β -клетки	NPY-ИР-клетки	β -клетки	NPY-ИР-клетки	β -клетки	NPY-ИР-клетки	β -клетки	NPY-ИР-клетки	β -клетки	NPY-ИР-клетки
Интактные	32 $\pm$ 2	7 $\pm$ 0	95,5 $\pm$ 0,4	52,4 $\pm$ 0,5	109,8 $\pm$ 0,7	65,4 $\pm$ 0,8	4,34 $\pm$ 0,02	3,99 $\pm$ 0,03	2442 $\pm$ 15	1137 $\pm$ 15
Диабетические (3 нед)	15 $\pm$ 1 ^a	16 $\pm$ 2 ^a	112,4 $\pm$ 1,4 ^a	69,6 $\pm$ 0,7 ^a	131,2 $\pm$ 1,4 ^a	80,6 $\pm$ 0,8 ^a	3,69 $\pm$ 0,03 ^a	4,89 $\pm$ 0,03 ^a	2549 $\pm$ 40 ^a	1991 $\pm$ 26 ^a
Диабетические (5 нед)	7 $\pm$ 0 ^{ab}	5 $\pm$ 0 ^{ab}	132,1 $\pm$ 1,6 ^{ab}	58,6 $\pm$ 0,8 ^b	148,9 $\pm$ 1,5 ^{ab}	70,2 $\pm$ 0,9 ^b	3,58 $\pm$ 0,04 ^{ab}	3,78 $\pm$ 0,03 ^{ab}	2894 $\pm$ 52 ^{ab}	1198 $\pm$ 18 ^{ab}
Диабетические и интраперитонеальным введением NPY	27 $\pm$ 3 ^{bc}	10 $\pm$ 1 ^{ac}	90,5 $\pm$ 0,5 ^{abcd}	50,0 $\pm$ 0,7 ^{ac}	107,3 $\pm$ 0,6 ^{abcd}	63,2 $\pm$ 0,8 ^{ac}	3,88 $\pm$ 0,01 ^{abcd}	3,27 $\pm$ 0,03 ^{ac}	2094 $\pm$ 16 ^{abcd}	920 $\pm$ 14 ^{abc}
Диабетические с интрацеребровентрикулярным NPY	25 $\pm$ 2 ^{abc}	8 $\pm$ 1 ^{cd}	98,7 $\pm$ 0,6 ^{abcd}	41,5 $\pm$ 0,7 ^{acd}	114,2 $\pm$ 0,6 ^{abcd}	53,0 $\pm$ 0,9 ^{acd}	3,93 $\pm$ 0,01 ^{abcd}	2,64 $\pm$ 0,03 ^{acd}	2296 $\pm$ 17 ^{abcd}	600 $\pm$ 11 ^{abcd}

Примечание. а — достоверность ($p < 0,05$) различий с контролем; б — с 3-недельным диабетом; с — с 5-недельным диабетом; д — между интраперитонеальным и интрацеребровентрикулярным введением.

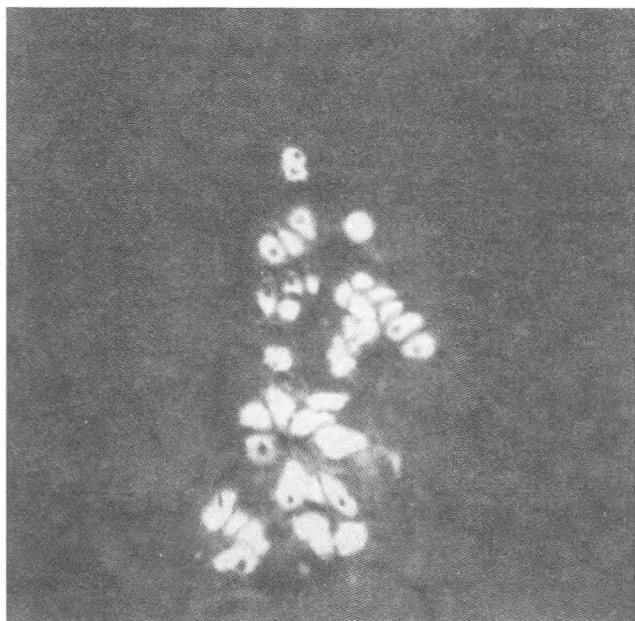


Рис. 3. NPY-иммунореактивные клетки в островках Лангерганса у животных с 3-недельным сахарным диабетом. Ув. 200.

показано увеличение синтеза гормонов Δ - и α -клетками при диабете с увеличением их количества в островках [3, 4]. Синтез NPY может также активироваться в сохранившихся, интенсивно функционирующих β -клетках [22] или во вновь образованных β -клетках [33], которые регенерируют посредством дифференцировки ациноостровковых (переходных) клеток [12, 14]. В последних NPY может выступать в качестве аутокринного стимулятора созревания, что показано в работах [20, 24]. Кроме того, определенный интерес вызывает установленная способность активированных макрофагов экспрессировать NPY [29]. В островках у экспериментальных животных нами были идентифицированы единичные макрофаги, активация которых играет важную роль в инициации деструкции β -клеток при диабете типа 1 [6].

К 35-му дню отмечали дальнейшее ($p < 0,001$) уменьшение количества β -клеток, увеличение площади клеток, площади иммунореактивного материала и содержания в них пептида, а также снижение концентрации инсулина в клетках по сравнению с контролем (см. таблицу). Эти изменения указывали на прогрессирование процесса деструкции β -клеток, что подтверждалось достоверным ($p < 0,001$) увеличением уровня гликемии, который составлял $18,90 \pm 0,95$ ммоль/л. Вместе с тем изменение параметров β -клеток указывало на еще большее усиление синтеза и секреции в них инсулина.

Количество NPY-иммунореактивных клеток в островках (рис. 4) и соотношение клеток 1-го и 2-го классов становилось таким же, как у контрольных животных (см. таблицу). При этом площадь клеток, площадь иммунореактивного материала и содержание в них пептида достоверно уменьшались ($p < 0,001$), однако уровни контроля не достигали. Концентрация в клетках пептида снижалась по сравнению не только с 3-недельным диабетом ($p < 0,001$), но и с контролем (см. таблицу). Выявленные изменения, по нашему мнению, свидетельствовали о торможении синтеза пептида в

островках. Последнее, возможно, было связано с деструкцией значительного количества β -клеток, часть из которых ранее синтезировала NPY [20, 22, 24, 33]. Вместе с тем увеличение процента клеток 1-го класса свидетельствовало об активации процесса секреции NPY, в котором, по-видимому, принимали участие сохранившиеся β -клетки, а также α - и Δ -клетки [3, 22].

Оба способа введения NPY с 26-го по 35-й день течения диабета не только предотвращали дальнейшее снижение количества β -клеток у диабетических животных к концу 5-й недели, но и приводили к его достоверному увеличению по сравнению с 3-недельным диабетом ($p < 0,001$). При этом отмечалась нормализация большинства параметров, характеризующих состояние β -клеток (см. таблицу). В крови увеличивалась концентрация инсулина до $44,5 \pm 4,9$ и $47,7 \pm 2,9$ мг/мл при интраперитонеальном и интрацеребровентрикулярном введении пептида соответственно (у нормальных животных концентрация инсулина в крови составляла $62,1 \pm 5,8$ мг/мл, а у крыс с 5-недельным диабетом — $18,0 \pm 3,2$ мг/мл). Уровень гликемии значительно снижался ($6,33 \pm 0,62$ и $6,00 \pm 0,53$ ммоль/л при интраперитонеальном и интрацеребровентрикулярном введении пептида соответственно).

Приведенные данные показывают, что введение NPY не только уменьшало степень деструкции β -клеток, но и, по-видимому, стимулировало их регенерацию [20, 24, 33]. Кроме того, оба способа введения пептида усиливали синтез и секрецию инсулина, более выраженные при интрацеребровентрикулярном введении, что, видимо, было обусловлено активацией центральных механизмов регуляции функции β -клеток [4].

Полученные нами данные позволяют предположить, что введение NPY оказывает влияние на отдельные звенья процесса аутоиммунной деструкции β -клеток. Это может быть обусловлено способностью пептида вызывать торможение хемотаксиса макрофагов [10], которые являются основным ис-

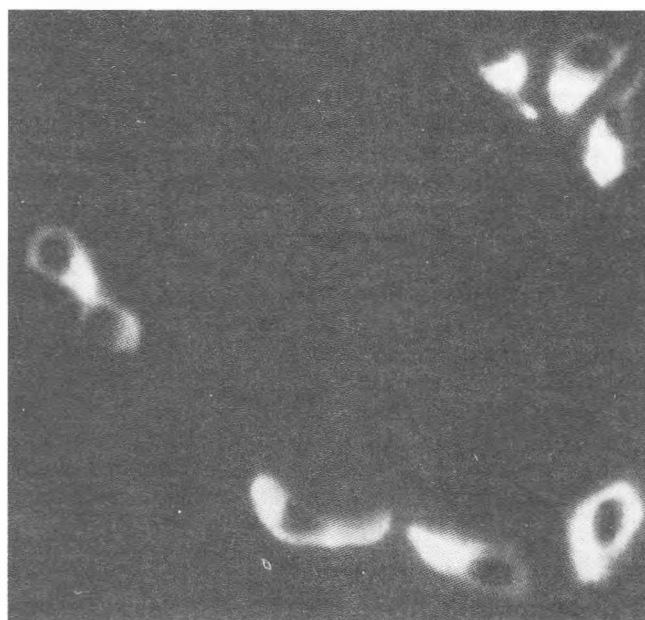


Рис. 4. NPY-иммунореактивные клетки в островках Лангерганса у животных с 5-недельным сахарным диабетом. Ув. 400.

точником ИЛ-1 [6] и TNF [5], а также уменьшать секрецию Т-хелперами 1-го типа [17] IFN- γ [7, 15]. Указанные аспекты действия NPY весьма актуальны, поскольку ИЛ-1, TNF и IFN- γ [6, 15] играют ключевую роль в деструкции β -клеток при диабете типа 1.

Количество NPY-иммунореактивных клеток в островках у диабетических крыс возрастало до уровня контроля при интрацеребровентрикулярном способе введения пептида, а при интраперитонеальном — увеличивалось даже по отношению к контролю (см. таблицу). Процент клеток 1-го класса значительно возростал, причем в большей степени — при интрацеребровентрикулярном способе введения (82 и 54% соответственно). Площадь клеток, площадь иммунореактивного материала, концентрация и содержание в них пептида уменьшались по сравнению со значениями этих параметров не только у диабетических ($p < 0,001$), но и у контрольных животных. Описанные изменения были выражены в большей степени при интрацеребровентрикулярном введении пептида ($p < 0,001$).

Хроническое интрацеребровентрикулярное и интраперитонеальное введение физиологического раствора диабетическим крысам не влияло на изучаемые нами показатели ($p > 0,05$).

Таким образом, нами показано, что синтез NPY в островках Лангерганса у диабетических животных усиливается на 3-й неделе заболевания, а к концу 5-й недели возвращается к контрольному уровню. Введение синтетического пептида диабетическим животным (в большей степени — центральное) предотвращало торможение синтеза пептида, стимулировало его секрецию и при этом в значительной степени восстанавливало количество и функцию β -клеток.

По-видимому, активация NPY-ергической системы островков является одним из механизмов компенсации сахарного диабета, который включается к концу 3-й недели заболевания и истощается по мере прогрессирования патологического процесса. Экзогенное введение NPY нормализует эти нарушения и способствует торможению деструкции β -клеток [7, 10, 17], ускорению их регенерации [20, 24, 29], увеличению синтеза и секреции инсулина и восстановлению нарушенных при развитии диабета паракринных взаимоотношений в островках.

Что же касается установленного нами [4] и рядом других авторов тормозного паракринного эффекта NPY на секрецию инсулина у нормальных животных [8, 29], то, возможно, характер его влияния в условиях патологии при развитии диабета может изменяться, что ранее показано нами для других изученных пептидов, в частности для ХЦК [1].

Следует также учитывать, что действие NPY не ограничивается его аутокринным и паракринным влиянием на β -клетки. В частности, показано, что системное введение NPY усиливает инсулининдуцированную утилизацию глюкозы мышечной [32] тканью и, таким образом, может способствовать снижению уровня гликемии.

Выводы

1. Островки Лангерганса половозрелых интактных крыс содержат NPY-иммунореактивные клетки, которые характеризуются морфофункциональным полиморфизмом.

2. Активность NPY-ергической системы островков Лангерганса увеличивается к 25-му дню развития диабета, а к 35-му дню снижается.

3. Введение NPY животным с сахарным диабетом способствует торможению деструкции β -клеток, усилению синтеза и секреции инсулина, что свидетельствует об участии NPY-ергической системы островков в механизмах компенсации сахарного диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов А. В. Вестник проблем биологии и медицины. — 1997. — Т. 25. — С. 94–99.
2. Баранов В. Г. Физиология эндокринной системы. — Л., 1979. — С. 574–580.
3. Колесник Ю. М., Василенко Г. В., Абрамов А. В. // Арх. пат. — 1992. — Т. 54, № 12. — С. 24–27.
4. Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Траилин А. В., Тржецинский С. Д. // Пробл. эндокринол. — 1999. — Т. 45, № 2. — С. 42–45.
5. Соколов Е. И. Клиническая иммунология. — М., 1998. — С. 39.
6. Arnush M., Scarim A. L., Heitmeier M. R. et al. // J. Immunol. — 1998. — Vol. 160, N 3. — P. 2691–2694.
7. Balasa B., Krahl T., Patstone G. et al. // Ibid. — 1997. — Vol. 159, N 9. — P. 4629.
8. Bennet W. M., Wang Z. L., Jones P. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 2117–2120.
9. Chronwall B. M., DiMaggio D. A., Massari V. J. et al. // Neuroscience. — 1985. — Vol. 15. — P. 1159–1181.
10. Dureux P., Louis D., Grant A. V. et al. // Cell. Mol. Neurobiol. — 1993. — Vol. 13, N 5. — P. 541–546.
11. Felig P., Baxter J. D., Frohman L. A. Endocrinology and Metabolism. — New York, 1995. — P. 69–78.
12. Fernandes A., King L. C., Guz Y. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138, N 4. — P. 1750–1762.
13. Frankish H. M., Dryden S., Hopkins D. et al. // Peptides. — 1995. — Vol. 16. — P. 757–771.
14. Gu D., Arnush M., Sarvetnick N. // Pancreas. — 1997. — Vol. 15, N 3. — P. 246–250.
15. Kawamura N., Tamura H., Obana S. // Neuroimmunomodulation. — 1998. — Vol. 5. — P. 9–15.
16. Kohnert K. D., Myrsen Axcrona U., Hehmke B. et al. // Regul. Peptides. — 1999. — Vol. 82. — P. 71–79.
17. Levite M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 12544–12599.
18. Louw J., Woodroof C. W., Wolfe-Coote S. A. // Anat. Rec. — 1997. — Vol. 247. — P. 405–412.
19. Morgan D. G., Kulkarni R. N., Hurley J. D. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 1482–1491.
20. Mulder H., Myrsen-Axcrona U., Gebre-Medhin S. et al. // Microsc. Res. Tech. — 1998. — Vol. 43, N 4. — P. 313–321.
21. Myrsen U., Sundler F. // Regul. Peptides. — 1995. — Vol. 60, N 1. — P. 19–31.
22. Myrsen U., Ahren B., Sundler F. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45. — P. 1306–1316.
23. Myrsen-Axcrona U., Karlsson S., Sundler F., Ahren B. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272, N 16. — P. 10790–10796.
24. Myrsen-Axcrona U., Ekblad E., Sundler F. // Regul. Peptides. — 1997. — Vol. 68. — P. 165–175.
25. O'Reilly L., Gu D., Sarvetnick N. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 4. — P. 599–606.
26. Paxinos G. B., Watson C. C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. — Sydney, 1986.
27. Persson S. S., Forsgren S., Kjurel U., Tuljedal I. B. // Peptides. — 1998. — Vol. 19. — P. 1233–1240.
28. Sahu A., Sninsky C. A., Kalra P. S., Kalra S. P. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126. — P. 192–198.
29. Schwarz H., Villiger P. M., von Kemps J., Lotz M. // J. Neuroimmunol. — 1994. — Vol. 51. — P. 53–61.
30. Skoglund G., Gross R., Ahren B. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33. — Suppl. — P. 99.
31. Teitelman G., Alpert S., Polak J. M. et al. // Development. — 1993. — Vol. 118, N 4. — P. 1031–1039.
32. Vettor R., Pagano C., Granzotto M. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, N 11. — P. 1361–1367.
33. Waeber G., Hurlimann J., Nicod P., Grouzmann E. // Peptides. — 1995. — Vol. 16. — P. 921–926.

Поступила 04.04.2000